



TITLE:

Physicochemical Understanding of  
Solubility and Supersaturation for the  
Enhancement of the Oral Absorbability of  
Poorly Soluble Drugs( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Ozaki, Shunsuke

---

CITATION:

Ozaki, Shunsuke. Physicochemical Understanding of Solubility and Supersaturation for the Enhancement of the Oral Absorbability of Poorly Soluble Drugs. 京都大学, 2015, 博士(農学)

ISSUE DATE:

2015-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19020>

RIGHT:

( 続紙 1 )

京都大学	博士（農学）	氏名	尾崎 俊亮
論文題目	Physicochemical Understanding of Solubility and Supersaturation for the Enhancement of the Oral Absorbability of Poorly Soluble Drugs （難溶性薬物の溶解度および過飽和現象の物理化学的理解と経口吸収性改善アプローチへの応用）		
（論文内容の要旨）			
<p>医薬品の大半を占める経口薬は、吸収され全身循環に取り込まれてはじめて効果を発揮する。良好な吸収性を確保するためには十分量の薬物を消化管内で溶解させる必要がある。しかし一方で近年の創薬初期研究において見出される医薬品候補化合物は、疎水性が高く低溶解性のものが多い。低溶解性は吸収率の低下に直結し、臨床研究における候補化合物の薬効や安全性プロファイルの検証に重大な支障をきたす。そのため最近では、化合物の低溶解性の問題を臨床試験開始前に解決しておくことが極めて重要な課題となってきている。</p> <p>医薬品候補化合物の溶解性向上のために、1) 化学構造の最適化により飽和溶解度を改善する、2) 非晶質に代表される熱力学的準安定形を開発形態として用い、消化管内で過飽和を誘導し、見かけの溶解度を向上させる、3) 適切な製剤添加物を使用して過飽和を促進し、見かけの溶解度をさらに高める、といった方法が順次検討される。ただし、これらの検討過程は、科学的根拠に乏しく経験に頼る部分が多いため時間と労力を費やす上、期待した成果が得られないケースも少なくない。化合物に応じて各アプローチの有効性を見極め、効率良く溶解性を改善するために、本研究では上記 1)– 3) の手法の基礎となる溶解度や過飽和現象について、物理化学的観点から理解することを目的とした。</p> <p>第 1 章では 1) に関して、化合物の構造最適化における指針を得るため、薬物の溶解度に対する置換基効果を熱力学的に解析した。置換基導入がもたらす溶解度へのみかけの影響 (<math>\Delta\Delta G^{\circ}_{\text{calc}}</math>) は、水和性の寄与分 (<math>\Delta\Delta G^{\circ}_{\text{hyd}}</math>) と結晶の熱力学的安定性の寄与分 (<math>\Delta\Delta G^{\circ}_{\text{crystal}}</math>) の和からなる。ここで、<math>\Delta\Delta G^{\circ}_{\text{crystal}}</math> は、結晶から液体への転移に伴うギブズエネルギー変化の化合物間差として評価できる。一方、<math>\Delta\Delta G^{\circ}_{\text{hyd}}</math> は、水相 オクタノール相分配係数と水相 気相分配係数の間に直線的自由エネルギー関係を仮定することにより、水和ギブズエネルギー変化の化合物間差として推定できる。ベンゾイルフェニルウレア誘導体をモデル化合物群として、本手法を構造物性相関解析に適用したところ、構造最適化時に多用されるハロゲンや短鎖アルキル等、種々の置換基を導入した場合の <math>\Delta\Delta G^{\circ}_{\text{hyd}}</math> と <math>\Delta\Delta G^{\circ}_{\text{crystal}}</math> の変動幅は同程度であり、さらに <math>\Delta\Delta G^{\circ}_{\text{hyd}}</math> と <math>\Delta\Delta G^{\circ}_{\text{calc}}</math> の間には相関関係が認められないことがわかった。これらの結果は、構造が類似した化合物間であっても結晶の熱力学的安定性が溶解度に与える影響を無視できないことを示している。すなわち水和性の向上のみを志向するような従来の化合物設計では、期待通りの溶解度の向上を達成できない場合があるが、逆に水和性低下効果を結晶の不安定化効果が上回るような置換基を見出すことができれば、一般に標的分子との相互作用に重要とされる化合物の疎水性を下げることなく、溶解度の向上をはかることも十分可能であることを意味する。</p>			

第 2 章においては、2) に関して、非晶質化の有効性を決定する化合物特性を解明した。非晶質は熱力学的に不安定な状態にあり、結晶に比べて溶解性が高い。そのため、難溶解性薬物の非晶質化は経口吸収性向上の重要な手段となっている。一方、非晶質化の有効性は薬物種に依存することが経験的に知られているものの、その理由は明らかではなかった。そこで、非晶質固体から溶出した薬物の濃度が一過的に溶解度以上の値を示し、その後溶解度まで低下する、という一連の過飽和挙動が化合物により大きく異なる点に着目した。まずモデル化合物の経口投与試験データに基づき、高い過飽和比を示す化合物ほど非晶質化による吸収性の改善効果が高い、という事実を明らかにした。その上で、過飽和比の上限値は結晶核化が開始される過飽和比に相当するという仮説をたて、これに基づき、過飽和溶液からの結晶核生成挙動を、古典的核生成理論に基づき速度論的に解析した。その結果、過飽和安定性を新規パラメータとして定量化することに成功した。また、この過飽和安定性が各化合物の過飽和比と良く相関したことから、結晶核化挙動が過飽和比を決める重要特性のひとつであると結論した。

第 3 章においては、第 2 章の展開として、結晶核化速度が著しく遅く、非常に過飽和安定性が高い化合物に注目した。この系では、過飽和比が非晶質／溶液間における薬物の平衡によって熱力学的に支配されることを、熱分析データに基づき結晶／非晶質間の化学ポテンシャル差を算出することにより明らかにした。以上より、化合物の結晶核化挙動および非晶質固体の熱力学的特性の 2 つの性質が溶解性向上における有効性を決める上で重要であること、さらに両性質をあわせて評価することで、任意の医薬品候補化合物に対する非晶質化の有効性を予測することが可能であることを示した。

第 4 章では 3) に関して水溶性高分子による非晶質薬物の過飽和促進メカニズムを解明した。溶出試験において、製剤添加物として頻繁に使用されるヒドロキシプロピルメチルセルロース等の高分子存在下では、その高分子の種類に依存して非晶質モデル薬物の示す過飽和比が向上した。この過飽和促進作用は、結晶化抑制効果に基づくものと考え、高分子存在下と非存在下におけるモデル薬物の結晶核化速度および結晶成長速度を測定した。その結果、高分子は結晶の核化と成長をともに抑制し、各高分子の結晶核化・成長に対する抑制作用の強さと過飽和促進効果の間に相関関係を認めた。本メカニズムと第 2 章、第 3 章で得られた知見を基に、水溶性高分子の添加による過飽和促進作用は、過飽和比の上限値が結晶核化により制限されている化合物に対してのみ有効であり、非晶質固相／溶液相間における薬物の平衡により過飽和比が決定されている化合物には効果が期待できないことを明らかとした。すなわち、非晶質薬物の製剤設計を効率的に実施するためには、添加する高分子種の選定だけでなく、薬物自体の過飽和特性を把握しておくことが重要であると結論した。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は 1 頁を 3 8 字×3 6 行で作成し、合わせて、3, 0 0 0 字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、4 0 0 ～ 1, 1 0 0 words で作成し  
審査結果の要旨は日本語 5 0 0 ～ 2, 0 0 0 字程度で作成すること。

(続紙 2 )

(論文審査の結果の要旨)

経口医薬品の開発において、候補化合物の低溶解性とそれに伴う低吸収性は非常に大きな障壁となる。現状ではその解決に非常に多くの時間を要し、開発上のボトルネックとなるケースも多い。これは溶解性改善のための各種検討が実施者の経験に基づいてなされる場合が多く、必ずしも科学的に妥当なアプローチが取られていないことが一因であると考えられる。

このような背景のもと、本論文は溶解性改善の主要な手段である化学構造の変換、非晶質化、および製剤化において、効率的に候補化合物の経口吸収性を改善するための指針を示すべく、それらの基礎となる溶解度と過飽和現象についての物理化学的な理解をめざして研究したものである。溶解度に関する研究では、その置換基効果を詳細に解析し、化合物構造最適化における指針と留意点を示した。過飽和現象に関する研究では、非晶質化に伴う経口吸収改善効果を決定する化合物特性を解明するとともに、製剤添加物による過飽和促進メカニズムを明らかにした。さらに、非晶質化技術の有効性が期待できる対象化合物の範囲を明確化した。本論文で評価できる点は以下の通りである。

1. 熱力学的解析に基づき、溶解度に対するみかけの置換基効果を、分子の水和性と結晶の熱力学的安定性それぞれに与える効果に分離評価する方法論を提示した。
2. 分子の水和性と結晶の熱力学的安定性が類縁化合物の溶解度決定に同程度に寄与することを示し、効率的な合成展開をはかる上で着目すべきパラメータを明確にした。
3. 非晶質化による経口吸収性改善効果が対象化合物の過飽和特性に依存することを明らかにした。
4. 非晶質薬物の熱力学的性質と、溶液中での結晶核生成速度が過飽和特性を支配する化合物特性であることを特定した。それらに対する定量的評価法を構築し、ごく少量のサンプルを用いて非晶質化の有効性を予測する方法を示した。
5. 水溶性高分子の過飽和促進メカニズムを明らかにした。効果の高い製剤添加物の選択方法および対象薬物の過飽和特性に応じた製剤化戦略の重要性を示した。

以上のように、本論文は、溶解度および過飽和現象に対する物理化学的理解を深め、医薬品候補化合物の溶解性、経口吸収性を合理的かつ効率的に改善するための指針を明らかにしたものであり、物理化学、構造有機化学、製剤学の発展に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成27年2月5日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降（学位授与日から3ヶ月以内）